

## **Rekomendacja nr 16/2016**

**z dnia 1 kwietnia 2016r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza,  
olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448kaps., w ramach programu  
lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na  
nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika,  
raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57,  
C.48)”**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448 kaps., w ramach programu lekowego „ Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza.

Za negatywną rekomendacją Prezesa przemawiają ograniczenia wynikające z przedłożonych analiz.

Analiza efektywności klinicznej została oparta o 1 randomizowane badanie, które charakteryzuje się licznymi niepewnościami i ograniczeniami (m.in. włącznie do badania populacji szerszej niż wnioskowana, przedstawienie wyników mimo nieosiągnięcia zakładanych warunków do przeprowadzenia analizy statystycznej wyników dla punktów końcowych w zakresie przeżycia całkowitego, wystąpienie efektu cross over bias dla punktu końcowego przeżycie całkowite). Pomimo wskazania danych sugerujących skuteczność olaparybu we wnioskowanym wskazaniu niezbędne jest przeprowadzenie kolejnych prób klinicznych. Należy mieć na uwadze, że w zakresie analizy bezpieczeństwa nie przedstawiono danych dotyczących zgonów, co wydaje się być istotnym ograniczeniem.

Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy technologia jest efektywna kosztowo przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka. Jednakże analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się istotnymi ograniczeniami wiarygodności przyjętych założeń takimi jak: odsetek pacjentek stosujących terapię w stanie bez progresji, założenie odnośnie zróżnicowania użyteczności stanu zdrowia w zależności od przyjmowania leczenia, poziom

uzyskanego efektu zdrowotnego w modelowaniu, które mają wpływ na uzyskiwane wyniki. Przedstawione wyniki są niepewne także z uwagi na: różnice w wartościach parametrów pomiędzy wykorzystanymi w modelu wnioskodawcy a wskazanymi w ramach uzupełnień do wniosku, różnice w efektach wykazanych w badaniu i uzyskanych z modelu, czy zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia dla pacjentek w stanie bez progresji w zależności od stosowania leczenia. Zgodnie z obliczeniami Agencji, uwzględniającymi zmiany wrażliwych parametrów, wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo.

Ocena wpływu na budżet płatnika budzi wątpliwości pod względem danych wejściowych, które oszacowano arbitralnie nie podając wiarygodnego źródła oraz przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji docelowej. Przedstawione dane w odniesieniu do danych Narodowego Funduszu Zdrowia wydają się być zaniżone, co obniża wiarygodność przeprowadzonej analizy,

Jednocześnie brak danych o liczebności populacji z mutacją w genie BRCA uniemożliwia wiarygodne wskazanie wpływu na budżet płatnika decyzji o refundacji olaparybu we wnioskowanym wskazaniu.

Należy mieć także na uwadze, że w odniesieniu do oszacowań uwzględniających zaproponowany instrument podziału ryzyka należy zachować ostrożność, gdyż

skutkiem czego może nie mieć wpływu na efektywność kosztową terapii i łączne koszty dla płatnika w takim stopniu, jak wykazuje to wnioskodawca w swoich analizach.

Również odnalezione rekomendacje kliniczne i refundacyjne nie są jednoznaczne w kwestii finansowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu, co wskazuje, że wydanie pozytywnej rekomendacji mogłoby okazać się przedwczesne, także w kontekście trwających prób klinicznych III fazy.

Ze względu na brak aktywnego leczenia alternatywnego w ocenie Prezesa Agencji zasadne jest ponowne rozpatrzenie zasadności finansowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w momencie ukazania się nowych doniesień naukowych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Lynparza, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448 kaps., kod EAN: 5902135480052.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej, cena zbytu netto

Wnioskodawca proponuje instrument podziału ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

**Nowotwory jajnika** stanowią heterogenną grupę. Najczęściej (90%) występują nowotwory pochodzenia nabłonkowego. Nowotwory nienabłonkowe (10%) to guzy wywodzące się z komórek rozrodczych (GCT, ang. germ cell tumors) lub ze sznurów płciowych (SCST, ang. sex cord stromal

tumors). Często jajnik jest miejscem przerzutów nowotworów narządu rodne, przewodu pokarmowego lub piersi.

Do najważniejszych czynników ryzyka występowania raka jajnika należą:

- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (dotyczy do 13% wszystkich przypadków raka jajnika);
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha — niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby IVF.

Ryzyko wystąpienia raka jajnika zmniejszają: stosowanie antykoncepcji hormonalnej, okluzja jajowodów, wycięcie jajników i jajowodów, wycięcie macicy i karmienie piersią.

Pomimo swej nazwy rak jajnika jest chorobą nie tylko samych jajników – w większości przypadków obserwuje się tzw. rozsiew otrzewnowy, czyli obecność guzów na innych narządach jamy brzusznej.

**Pierwotny surowiczy rak otrzewnej** (PPSC, ang. primary peritoneal serous carcinoma) histopatologicznie jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika. PPSC jest rzadko rozpoznawany. Znacznie częściej rozpoznaje się wtórne zrakowacenie otrzewnej, które jest jedną z form szerzenia się większości złośliwych nowotworów układu pokarmowego i jajnika. .

**Pierwotny rak jajowodu** to rzadki nowotwór, o nie do końca znanej etiologii, rozpoznawany najczęściej w 4.–6. dekadzie życia. Przypuszcza się, że na jego rozwój mają wpływ czynniki genetyczne, hormonalne i reprodukcyjne podobne jak w przypadku raka jajnika. Jedynym udokumentowanym czynnikiem związanym z etiologią tego nowotworu są germinalne mutacje genu BRCA1 i BRCA2. Z uwagi na rzadkość występowania oraz trudności diagnostyczne dotyczące zmian rozrostowych w obrębie jajowodu we wczesnej fazie choroby rozpoznanie pierwotnego raka jajowodu ustalane jest najczęściej w trakcie zabiegu operacyjnego lub po uzyskaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego.

#### Epidemiologia

W 2012 r. oszacowano, że rak jajnika jest piątą najczęstszą przyczyną zgonów (29760 zgonów) oraz piątym najczęściej diagnozowanym rakiem (44150 nowych przypadków) u kobiet w UE.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2013 zanotowano 3 639 zachorowań na złośliwego raka jajnika (C56), z czego największa liczba przypadków została odnotowana w grupie wiekowej 60-64 lata (618 przypadków). Standaryzowany współczynnik zachorowań wynosił natomiast 11/ 100 000 osób. W odniesieniu do zgonów w tym samym roku odnotowano ich 2 603, zaś standaryzowany współczynnik zgonów wynosił 6,8/ 100 000 osób. Tym samym rak jajnika zajmuje 6 miejsce pod względem częstości występowania.

Ryzyko zachorowania na raka jajnika wzrasta wraz z wiekiem aż do połowy 7. dekadzie życia. Wśród młodych dorosłych nowotwory jajnika odpowiadają za 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Od połowy lat 90. XX wieku występuje nieznaczny spadek zachorowalności i stabilizacja umieralności (standaryzowany współczynnik umieralności – ok. 7/100 tys.), jednak u kobiet powyżej 65. roku życia od ponad 4 dekad rośnie umieralność.

Zachorowania na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej są trudne do oszacowania, ponieważ kategorie ICD-10, do których należą te jednostki chorobowe obejmują także inne nowotwory. Nowotwory złośliwe tkanek miękkich (C48-C49), do których należy pierwotny rak otrzewnej, są rzadkim nowotworem stanowiącym około 0,7% zachorowań zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Liczba

zachorowań na nowotwory złośliwe tkanek miękkich wynosiła w 2013 roku 912. Najwięcej zachorowań na nowotwory tkanek miękkich występuje między 50 a 65 rokiem życia. Ryzyko zachorowania na te nowotwory charakteryzuje się podwyższonym ryzykiem w pierwszych latach życia, następnie spadkiem i ponownym wzrostem ryzyka w starszych grupach wiekowych. Zachorowalność na nowotwory tkanek miękkich w ostatniej dekadzie utrzymuje się na stałym poziomie, podobnym u obu płci. Wśród osób po 65 roku życia zachorowalność wykazuje tendencję malejącą.

Według danych KRN, na nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C757), do których zalicza się rak jajowodu, w 2013 zanotowano 124 zachorowania i 273 zgony. Współczynniki standaryzowany dla zachorowań i zgonów wynosiły odpowiednio 0,3/100 000 i 0,6/ 100 000 osób.

### Rokowanie

Rak jajnika jest ogólnie wykrywany w zaawansowanej fazie, ze wskaźnikiem 5-letniego przeżycia wynoszącym 44% dla wszystkich stopni zaawansowania i 27% dla stopnia zaawansowanego. Wyniki leczenia raka jajnika są złe, a odsetek przeżyć 10-letnich bez cech choroby nie przekracza 17%.

Nie do końca wyjaśniona jest kwestia rokowania w raku otrzewnej. Niektóre badania wskazują na duże podobieństwo przebiegu choroby do zaawansowanego raka jajnika, natomiast inne donoszą o gorszych wynikach leczenia i krótszym przeżyciu chorych. Postęp choroby, o ile nie jest leczona, zawsze doprowadza do niedrożności przewodu pokarmowego, wodobrzusza, wyniszczenia oraz zgonu. Rokowanie w przypadku pierwotnego raka otrzewnej określane jest jako niekorzystne.

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory tkanek miękkich (C48-C49), do których należy pierwotny rak otrzewnej, w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,7% u mężczyzn i 63,6% u kobiet. Wśród mężczyzn, u których zdiagnozowano nowotwór w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 70,3%, wśród kobiet 70,7%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami tkanek miękkich w ciągu pierwszej dekady XXI znacząco wzrosły: u mężczyzn z 41,9% do 46,0%, natomiast u kobiet z 43,8% do 50,5%.

Wcześniej wykryty rak jajowodu może być często skutecznie wyleczony. We wczesnej fazie choroby, kiedy rak jest tylko w błonie śluzowej jajowodu wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 95%. Jeśli rak rozprzestrzeni się na ściany jajowodu, to wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 45%.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Leczenie raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej jest zbliżone. Pierwszym etapem jest leczenie chirurgiczne, drugim etapem jest chemioterapia oparta na związkach platyny (stosowane są te same schematy).

Obecnie we wnioskowanym wskazaniu, tj. leczeniu podtrzymującym chorych na nowotwory platynowrażliwe zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, nie ma refundowanych technologii medycznych (brak aktywnego leczenia podtrzymującego).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Olaparyb jest inhibitorem ludzkich enzymów określanym mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3). W badaniach przedklinicznych wykazano, że olaparyb - stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami - hamuje wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych (in vitro) oraz wzrost guzów (in vivo)

Produkt leczniczy Lynparza jest lekiem z grupy inhibitorów PARP, zarejestrowanym w leczeniu pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i

(lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Zarejestrowane wskazanie jest więc zgodne ze wskazaniem wnioskowanym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocena skuteczności olaparybu (OLP) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej została przeprowadzona w porównaniu z placebo (PLC). Do analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT (STUDY 19). W punkcie odcięcia danych 30 czerwca 2010 r. przeciętny czas obserwacji pacjentek (mediana) wynosił 5,6 miesiąca, a 26 listopada 2012 r. - 37,3 miesiąca. Liczba pacjentek włączonych do badania wynosiła 136 w grupie OLP i 129 w grupie PLC. Badanie zostało ocenione na 5/5 punktów w skali Jadad.

#### Skuteczność

W wyniku przeprowadzonego porównania OLP vs. PLC uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie:

- Przeżycia bez progresji choroby, zarówno w populacji z mutacją w genie BRCA (BRCAm) jak i populacji ITT (ang. *intention to treat*), (data odczytu danych 26 listopada 2012 r.):
  - W ocenie pierwszorzędowej (ocena badacza w ośrodku) olaparyb zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji choroby o 82% w populacji BRCAm (wydłużenie mediany czasu do progresji o 6,9 miesiąca) i o 65% w populacji ITT (wydłużenie mediany czasu do progresji o 3,6 miesiąca);
  - W niezależnej ocenie kontrolnej (zaślepiąca ocena centralna, niezależna od ośrodka) olaparyb zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji choroby o 78% w populacji z mutacją w genie BRCA i o 61% w populacji ITT;
  - W ocenie ze stratyfikacją czynników ryzyka olaparyb zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji choroby o 82% w populacji BRCAm i o 63% w populacji ITT;
  - W ocenie po korekcie cross-over bias (wykluczenie wszystkich pacjentek leczonych w ośrodkach, w których stosowano inhibitory PARP po progresji) olaparyb zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji choroby o 86% w populacji z mutacją w genie BRCA (wydłużenie mediany czasu do progresji o 8 miesięcy).
  
- Przeżycia całkowitego :

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z protokołem badania analizę interim przeżycia całkowitego (OS) zaplanowano na moment, w którym liczba zgonów wyniesie 100 (40% dojrzałości danych), natomiast ostateczną analizę OS - na poziomie dojrzałości danych 85% (ok. 222 zgonów). W populacji z mutacją w genie BRCA oraz przy poziomie dojrzałości danych 52% oraz po korekcie cross-over bias (data odczytu danych 26 listopada 2012 r.) olaparyb zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia o 48% (mediana czasu przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu 8,3 miesiąca);

- Czasu do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (definiowanego jako czas od randomizacji do daty rozpoczęcia pierwszej terapii przeciwnowotworowej otrzymanej po przerwaniu stosowania OLP/PLC lub śmierci):
  - W populacji BRCAm i ITT (data odczytu danych 26 listopada 2012r) olaparyb zmniejsza ryzyko pierwszej kolejnej terapii lub zgonu o 67% w populacji BRCAm i o 60% w populacji ITT (mediana czasu do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu wydłużyła się kolejno o 9,4 i 6,7 miesiąca)
- Czasu do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (definiowanego jako czas od randomizacji do daty rozpoczęcia drugiej terapii przeciwnowotworowej otrzymanej po przerwaniu stosowania OLP/PLC lub śmierci):
  - W populacji BRCAm i ITT (data odczytu danych 26 listopada 2012r) olaparyb zmniejsza ryzyko drugiej kolejnej terapii lub zgonu o 76% w populacji BRCAm i o 47% w populacji ITT (mediana czasu do drugiej kolejnej terapii lub zgonu wydłużyła się kolejno o 8,6 i 4,3 miesiąca) .
- Czasu do przerwania leczenia lub zgonu (definiowanego jako czas od randomizacji do daty przerwania stosowania OLP/PLC lub śmierci) zarówno w populacji BRCAm jak i populacji ITT (data odczytu danych 26 listopada 2012r) olaparyb zmniejsza ryzyko przerwania leczenia lub zgonu o 74% w populacji BRCAm i o 61% w populacji ITT (mediana czasu do przerwania leczenia lub zgonu wydłużyła się kolejno o 6,4 i 4 miesiące).

W badaniu nie uzyskano istotności statystycznej dla przeżycia całkowitego dla populacji BRCAm i ITT przy poziomie dojrzałości danych 58% dla populacji ITT oraz 52% dla BRCAm oraz dla populacji ITT przy poziomie dojrzałości danych 58% i po analizie po korekcie cross-over bias.

W badaniu STUDY 19 uwzględniono punkty końcowe bezpośrednio oceniane przez pacjenta (PRO, ang patient reported outcomes) związane z samopoczuciem chorego i jego funkcjonowaniem w życiu codziennym oparte o:

- Kwestionariusz FACT-O (ang. *functional assessment of cancer therapy for ovarian cancer* zakres kwestionariusza FACT-O dotyczący zdolności pacjenta do prowadzenia normalnego życia oraz wpływu zdarzeń niepożądanych i odczuwania wpływu objawów choroby na jakość życia. W obliczeniach uwzględniono wyniki w podskalach dobrostanu fizycznego, społecznego/życia rodzinnego, emocjonalnego i funkcjonalnego oraz podskal specyficznych dla chorób jajnika)
- Wskaźnik TOI (ang. *trial outcome index*, zakres kwestionariusza FACT-O dotyczący zdolności pacjenta do prowadzenia normalnego życia oraz wpływu zdarzeń niepożądanych i odczuwania wpływu objawów choroby na jakość życia. W obliczeniach uwzględniono wyniki w podskalach dobrostanu fizycznego, społecznego/życia rodzinnego, emocjonalnego i funkcjonalnego oraz podskal specyficznych dla chorób jajnika)
- Wskaźnik FOSI (ang. *ovarian symptom index*, wyliczany na podstawie ośmiu pozycji z kwestionariusza FACT-O, zawiera pytania dotyczące 8 objawów: braku energii, wymiotów, bólu, nudności, obrzęku w okolicy żołądka, obaw związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, zadowolenia z aktualnej jakości życia i skurczów w okolicy żołądka. Wartość FOSI to suma punktów dotyczących każdego z symptomów).

Wyniki w zakresie wskaźników FOSI i TOI oraz wyników sumarycznych w oparciu o cały kwestionariusz FACT-O wskazują na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania poprawy lub pogorszenia ocenianych objawów między porównywanymi interwencjami zarówno w populacji ogółem jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA.

#### Bezpieczeństwo

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu włączonym do analizy głównej (STUDY 19) nie oceniano punktu końcowego „zgony”. Zgodnie z protokołem badania zgony klasyfikowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events SAEs*).

Wyniki badania STUDY 19 wskazują, że istotnie statystycznie częściej (dla poszczególnych analizowanych populacji) raportowano zdarzenia niepożądane po stronie interwencji niż PLC w zakresie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem  $\geq 3$  stopnia (BRCAm/ITT),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ITT),
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ITT),
- nudności w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT),
- uczucie zmęczenia w stopniach 1-4 (ITT),
- wymioty w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT), anemia w stopniach 1-4 (BRCAm/ITT),
- zaparcia w stopniach 1-4 (ITT).

Największe różnice w częstości rejestrowanych zdarzeń między OLP a PLC zaobserwowano w subpopulacji BRCAm w odniesieniu do nudności (73% vs 32%), wymiotów (36% vs 8%) i anemii (26% vs 5%).

Dane wskazują, że z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu OLP zrezygnowało 7 pacjentek (5,1%), zaś w grupie PLC – 2 (1,6%).

Z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) leku Lynparza wynika, że najczęściej ( $\geq 1/10$ ) występujące działania niepożądane (wszystkie stopnie nasilenia wg CTCAE): zmniejszenie łaknienia, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, nudności, wymioty, biegunka, ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, uczucie zmęczenia (w tym osłabienie), niestrawność, niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, limfopenia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych.

Najczęściej ( $\geq 1/10$ ) występujące działania niepożądane (w stopniu nasilenia 3 lub większym wg CTCAE): niedokrwistość, limfopenia.

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono dodatkowe ostrzeżenia/ komunikaty bezpieczeństwa:

- Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA)

Podczas terapii OLP najczęściej występujące ( $\geq 20\%$  pacjentów stosujących OLP) zdarzenia niepożądane to anemia, nudności, przemęczenie (w tym astenia), wymioty, biegunka, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle głowy, spadek apetytu, objawy grypopodobne, zapalenia nosogardzieli, kaszel, bóle stawów i mięśni szkieletowych, bóle pleców, wysypki i zapalenia skóry oraz dyskomfort lub bóle brzucha. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych raportuje się rozwój mielodysplazji, ostrej białaczki szpikowej lub zapalenie płuc. W przypadku  $\geq 25\%$  pacjentów leczonych OLP odnotowywano zaburzenia parametrów życiowych i laboratoryjnych, takie jak wzrost stężenia kreatyniny, spadek stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby limfocytów, spadek całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi oraz wzrost średniej objętości erytrocytów. Dodatkowo FDA zwraca uwagę na konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania preparatu Lynparza przez osoby z zaburzeniami wątroby lub nerek, a także na konieczność poinformowania pacjentek o ryzyku związanym ze stosowaniem leku podczas ciąży. OLP nie powinien być stosowany przez karmiące matki, a kontynuacja leczenia wiąże się z przerwaniem karmienia piersią.

- Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA)

Najczęściej rejestrowane (częstotliwość występowania  $> 1/10$  osób) zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku Lynparza to: zmęczenie, nudności (mdłości), wymioty, biegunka, dyspepsja, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, niedokrwistość, limfopenia i neutropenia, zwiększenie wskaźnika średniej objętości krwinki czerwonej, zwiększenie stężenia kreatyniny. Istotnym zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem OLP jest: anemia, trombocytopenia, neutropenia, podwyższone stężenie kreatyniny oraz nudności i wymioty. Potencjalne ryzyko związane z terapią OLP obejmuje rozwój mielodysplazji lub ostrej białaczki szpikowej, powstanie innych pierwotnych zmian nowotworowych, zapalenie płuc, możliwość wykorzystania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi, wpływ na rozwój i przeżycie zarodka. Produkt leczniczy Lynparza, jak każdy nowozarejestrowany lek, objęty jest dodatkowym monitoringiem.

#### Ograniczenia analizy klinicznej:

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Część danych z badania STUDY 19 została opublikowana wyłącznie w postaci abstraktów i doniesień konferencyjnych, co ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania na ich podstawie.
- Zgodnie z protokołem badania STUDY 19, pacjentki nie mogły przechodzić z grupy PLC do grupy leczonej inhibitorem PARP po progresji choroby. Mimo to po progresji choroby ok. 23% pacjentek z ramienia PLC otrzymało inhibitor PARP (efekt cross-over bias), co może stanowić istotny czynnik zakłócający. W analizie klinicznej wnioskodawcy zwrócono uwagę, że efekt ten mógł spowodować niedoszacowanie wpływu OLP na przeżycie względem PLC i przeprowadzono dodatkową analizę danych z badania STUDY 19 z wyłączeniem ośrodków w których zastosowano PARP po progresji. Jednak wyniki takiej analizy są mniej wiarygodne od wyników gdy leczenie stosowane w badaniu u wszystkich pacjentów jest zgodne z protokołem przez cały okres jego trwania.
- W porównaniu z grupą kontrolną w ramieniu OLP występuje większa liczba pacjentów ocenzurowanych w odniesieniu do analizy OS. Im większa liczba pacjentów ocenzurowanych tym niższa wiarygodność przedstawionych wyników. Należy dodać, że część pacjentów została ocenzurowana już na wczesnym etapie badania. Nie podano również informacji o przyczynie cenzury.



Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Wnioskowanie niniejszej analizy opiera się w głównej mierze na wynikach pochodzących tylko z 1 badania RCT, o licznych ograniczeniach, które nie były potwierdzone w innych randomizowanych próbach klinicznych.
- Wnioskowane wskazanie do objęcia refundacją leku Lynparza odnosi się do pacjentek, u których występuje potwierdzona mutacja w genie BRCA, zaś badanie STUDY 19 obejmuje populację szerszą niż wnioskowane wskazanie. Należy jednak wskazać, że wyniki analizowane były zarówno dla populacji z mutacją i dla populacji ITT. Na niepewność wyników może jednak wskazywać sposób oznaczania mutacji genowej, który wykonywany był w poszczególnych ośrodkach lub retrospektywnie z krwi pacjentek pobranej przed randomizacją.
- Zgodnie z protokołem badania analizę interim przeżycia całkowitego (OS) zaplanowano na moment, w którym liczba zgonów wyniesie 100 (40% dojrzałości danych), natomiast ostateczną analizę OS - na poziomie dojrzałości danych 85% (ok. 222 zgonów). W niniejszej analizie poziom dojrzałości danych w zakresie analizy OS wynosi 58% w populacji ITT i 52% w subpopulacji BRCAm. W celu potwierdzenia korzystnego wpływu OLP na OS, konieczne jest przeprowadzenie dalszych analiz z użyciem danych z badań na większej grupie pacjentów i o wyższym stopniu dojrzałości.
- W badaniu STUDY 19 subpopulacja z mutacją w genie BRCA stanowiła około połowę całej populacji badanej (N=136/265). Dodatkowo subpopulacja ta została pomniejszona po korekcie cross-over bias (N=97), co przyczyniło się do zwiększenia dysproporcji w liczebności populacji poszczególnych ramion badania: 57 (OLP) vs 40 (PLC).
- W badaniu STUDY 19 w zakresie bezpieczeństwa nie przeprowadzono analizy zgonów. Dane te zostały włączone do analizy ciężkich zdarzeń niepożądanych, co uniemożliwia wskazanie czy i ile faktycznie pacjentek zmarło z powodu zastosowanej terapii.
- W dokumencie EMA 2014 wskazano, że 29,9% pacjentów badania STUDY 19 było błędnie zestratyfikowanych z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS) przez ośrodki badawcze, z większą proporcją pacjentów w grupie OLP w porównaniu z PLC (35,3% vs 24,0%). Powyższe może mieć wpływ na dysproporcję między ramionami w zakresie znanych i nieznanymi czynników prognostycznych.
- Protokół badania STUDY 19 pozwalał na kontynuację leczenia po wystąpieniu progresji choroby pod warunkiem, że w ocenie badacza pacjent odnosi korzyści z terapii i nie spełnia innych kryteriów wykluczających z leczenia. Można zatem przypuszczać, że część pacjentów kontynuowała leczenie OLP po wystąpieniu nawrotu choroby. Ponadto protokół badania dopuszczał odślepienie badacza i pacjenta w indywidualnych przypadkach. Nie można zatem wykluczyć, że część pacjentów była odślępiona, w szczególności po wystąpieniu progresji choroby, na przykład w celu umożliwienia włączenia ich do kolejnych badań klinicznych. Przedstawione ograniczenia mogą stanowić czynnik zakłócający na korzyść ocenianej interwencji.

- W trakcie badania dokonano licznych modyfikacji w protokole, które zostały opisane szczegółowo w dokumencie EMA 2014, m.in: zmiany planów związanych z analizą interim OS i PFS, dodanie post-hoc analiz w zakresie punktów końcowych: czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii i czas do progresji choroby, dodanie post-hoc analiz subpopulacji z somatyczną mutacją BRCA. Powyższe zmiany potencjalnie mogły stanowić czynnik zakłócający związany z raportowaniem wyników badania.
- Ze względu na różnice w kryteriach włączenia (np. w kryteriach kwalifikacji do programu brak jest wymogu dotyczącego co najmniej 4 cykli w ramach każdej przebytej chemioterapii, Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu nie definiują kryterium stężenia CA 125, W PL ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie po ostatnim schemacie chemioterapii zawierającym pochodne platyny opiera się na kryteriach RECIST, a w badaniu STUDY 19 na kryteriach RECIST i GCIg) między programem lekowym a badaniem STUDY 19, oceniana w ramach analizy głównej populacja może odbiegać od populacji, która w warunkach rzeczywistych będzie zakwalifikowana do wnioskowanego programu lekowego.
- Spośród 136 pacjentów z mutacją BRCA tylko 18 (14%) miało potwierdzoną mutację BRCA guza pochodzenia somatycznego oraz brak mutacji dziedzicznej BRCA (8 w grupie OLP i 10 w grupie PLC). Ze względu na małą liczebność próby w badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej dla subpopulacji z mutacją somatyczną BRCA. Zdaniem autorów badania, dane na temat skuteczności dla tej podgrupy wydają się być zgodne z przewidywanym działaniem biologicznym OLP, które powinno być najskuteczniejsze w przypadku guzów z mutacją BRCA, niezależnie od tego czy mutacja jest pochodzenia gremialnego czy wystąpiła w DNA guza (w ramieniu OLP w porównaniu z PLC rzadziej raportowano progresję choroby i zgony). Do powyższego ograniczenia odniesiono się również w dokumencie EMA 2014. Zwrócono uwagę, że chociaż niewiele jest danych na temat pacjentów z mutacją somatyczną BRCA, to dostępne wyniki kliniczne wskazują na skuteczność terapii OLP w tej grupie pacjentów. Według autorów publikacji EMA 2014, konieczne jest pozyskanie kolejnych danych klinicznych i uwzględnienie niepewności głównie związanych ze skutecznością stosowania OLP w subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA guza.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej względem placebo w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej przeprowadzono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności (CUA), z perspektywy płatnika publicznego, w dożywotnim (15 letnim) horyzoncie czasowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie olaparybu jest droższe i skuteczniejsze od strategii „watch and wait” (obserwacja). Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie 264 366 PLN/QALY, wykazując przy progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka

ICUR spada do poziomu , co zmienia kierunek wnioskowania i wskazuje na efektywność kosztową terapii olaparybem.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi . Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

#### Ograniczenia:

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Należy zwrócić uwagę na założenie, że tylko część pacjentek w stanie bez progresji stosuje leczenie (w stanie bez progresji dokonano podziału na pacjentki stosujące i niestosujące leczenia i w zależności od tego przyporządkowano im odpowiednie użyteczności stanu zdrowia oraz koszty), co wydaje się niezgodne z zapisami ChPL i programu lekowego. Przyjęte założenie ma wpływ zarówno na efekty zdrowotne jak i na koszty terapii olaparybem (tylko pacjentki leczone olaparybem generują koszty). Model zakłada natomiast

takie samo prawdopodobieństwo przejścia do stanu progresja (bez względu na stosowanie leku). Należy zauważyć, że przyjęta w ramach analizy podstawowej wartość odsetka leczonych olaparybem pacjentek bez progresji odbiega znacznie od wartości przedstawionej przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień analiz. W modelu wnioskodawcy w 19 miesiącu horyzontu czasowego ok. 13,6% pacjentek jest aktywnie leczonych (w tym samym czasie wolnych od progresji jest około 52,9% pacjentek), zaś w ramach uzupełnień wskazano, że [redacted] pacjentek z BRCaM stosuje olaparyb ponad 5 lat. W modelu wnioskodawcy w 60 miesiącu (5 lat) leczonych jest 0,00000014% (w tym czasie wolnych od progresji jest około 16,6% pacjentek), a z danych przedstawionych w uzupełnieniach wynika, że wartość ta powinna wynosić co najmniej [redacted]. W związku z tymi rozbieżnościami przeprowadzono obliczenia własne dopasowując model do danych przekazanych przez wnioskodawcę.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Wyniki analizy w zależności od przyjętych założeń cechuje duża zmienność. Biorąc pod uwagę jedynie założenia związane ze sposobem szacowania czasu do kolejnej terapii lub zgonu (bez testowania zmienności danych wejściowych) współczynnik ICUR zmienia się w stosunku do analizy podstawowej w zakresie od 76% do 256%.
- Wątpliwości budzi przyjęte założenie odnośnie zróżnicowania użyteczności stanu zdrowia dla pacjentek w stanie bez progresji w zależności od stosowania leczenia. Jest ono obarczone dużą niepewnością i może być błędne, szczególnie w rzeczywistej praktyce gdzie w odniesieniu do obserwacji pacjentki nie będą stosowały placebo. Duża niepewność związana jest także z wartością użyteczności dla pacjentek stosujących i niestosujących aktywnego leczenia (w analizie podstawowej różnica użyteczności wynosi  $0,769 - 0,649 = 0,12$ ). Tak duża różnica użyteczności wynikająca jedynie z faktu stosowania leczenia (wszystkie pacjentki są w tym samym stanie modelu - brak progresji - a tylko część z nich stosuje leczenie) wydaje się bardzo niepewna, szczególnie, że wartość użyteczności stanu bez progresji i bez leczenia ma użyteczność niższą niż wartość użyteczności w stanie progresji (odpowiednio 0,649 i 0,684). W związku z tymi zastrzeżeniami przeprowadzono obliczenia własne.
- Na podstawie przebiegu krzywych przeżycia z badania i z modelu można spodziewać się, że efekt zdrowotny uzyskany na podstawie modelu ekonomicznego wnioskodawcy jest zawyżony w stosunku do danych z badania. 5-letni OS dla olaparybu vs placebo przedstawiony w uzupełnieniach do analiz wykazuje wartość odpowiednio [redacted] natomiast analogiczna wartość odczytana z modelu wnioskodawcy wynosi odpowiednio 27,1% vs 3,5% (różnica 23,5%). Wartości dla obu ramion w modelu są zaniżone w stosunku do danych z badania, lecz różnica tego parametru w modelu ekonomicznym jest prawie dwukrotnie większa, co sugeruje możliwość zawyżenia efektów inkrementalnych. Wartość mediany dla OS na podstawie badania wynosi odpowiednio dla olaparybu i placebo [redacted], natomiast analogiczne wartości oszacowane na podstawie modelu wnioskodawcy wynoszą odpowiednio około 39,6 miesiąca i 26,3 miesiąca. Wartości median uzyskane z modelu wnioskodawcy są zbliżone do wartości z badania, jednak warto zwrócić uwagę, że mediana wymodelowana dla olaparybu jest wyższa niż uzyskana w badaniu, natomiast mediana wymodelowana dla placebo jest niższa niż ta z badania.

- W analizie ekonomicznej nie uwzględniono działań niepożądanych 3 i 4 stopnia OLP (nie uwzględniono kosztów ani wpływu na efekty zdrowotne), pomimo wykazanej w ramach analizy klinicznej różnicy istotnej statystycznie, co stanowi dodatkowe ograniczenie ocenianej analizy.
- Warto również dodać, że model ekonomiczny oparty jest na wynikach badania, które obejmowało 45-miesięczny okres obserwacji podczas gdy horyzont czasowy analizy wynosi 180 miesięcy (15 lat). Wiąże się to z niepewnością wyników wynikającą z konieczności ekstrapolowania efektów zdrowotnych poza okres obserwacji badania. Wskazać należy, że z obliczeń Agencji wynika, iż ICUR jest wrażliwy na skrócenie horyzontu czasowego analizy, przykładowo: przyjęcie 4-letniego horyzontu (zgodnie z okresem badania) przy nie zmienionych pozostałych parametrach modelu skutkuje wzrostem wartości ICUR do 606 150 PLN/QALY bez RSS i [REDACTED] z RSS, czyniąc technologię kosztowo nieefektywną.

### Obliczenia własne Agencji

#### 1) Obliczenia uwzględniające zmianę odsetka pacjentek stosujących olaparyb

Przyjęto założenie, że w 60 miesiącu lek stosuje nadal 14,9% pacjentek; ze względu na brak precyzyjnych danych przyjęto założenie o proporcjonalnym w stosunku do liczby pacjentek bez progresji spadku liczby pacjentek aktywnie leczonych. Model dostosowano w taki sposób, aby w żadnym cyklu modelu odsetek leczonych OLP nie był wyższy od odsetka pacjentek bez progresji (zgodnie z założeniami programu lekowego). Pozostałe założenia wnioskodawcy nie uległy w poniższym wariantcie zmianie.

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie 563 791 PLN/QALY, wykazując brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ICUR spada do poziomu [REDACTED], co nie zmienia kierunku wnioskowania. Oszacowana wartość ceny progowej leku wynosi [REDACTED] i jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W przypadku przyjęcia konserwatywnego założenia, że wszystkie pacjentki stosują olaparyb do czasu wystąpienia progresji (bez zmian założeń odnośnie odsetka pacjentek aktywnie leczonych w ramieniu „watch and wait”) współczynnik ICUR rośnie do poziomu 589 774 PLN/QALY bez RSS i [REDACTED], wskazując na brak efektywności kosztowej.

#### 2) Obliczenia uwzględniające zmianę użyteczności stanów zdrowia i odsetka pacjentek stosujących OLP

W związku z wcześniej opisanymi wątpliwościami przeprowadzono obliczenia własne przyjmując następujące założenia:

- w 60 miesiącu lek stosuje nadal 14,9% pacjentek (ze względu na brak precyzyjnych danych przyjęto założenie o proporcjonalnym w stosunku do liczby pacjentek bez progresji spadku liczby pacjentek aktywnie leczonych. Model dostosowano w taki sposób, aby w żadnym cyklu modelu odsetek leczonych OLP nie był wyższy od odsetka pacjentek bez progresji (zgodnie z założeniami programu lekowego));
- brak różnic w wartości użyteczności w stanie bez progresji dla obu porównywanych interwencji (bez względu na przyjmowanie lub nie przyjmowanie leku; uwzględniono wartość 0,769);
- pozostałe założenia przyjęto zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy.

Uwzględniając powyższe założenia stosowanie olaparybu jest droższe i skuteczniejsze od strategii „watch and wait”. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie 581 100 PLN/QALY, wykazując brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ICUR spada do poziomu [redacted], co nie zmienia kierunku wnioskowania. Oszacowana wartość ceny progowej wynosi [redacted] i jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

3) Obliczenia uwzględniające następujące założenia:

- dostosowanie odsetka przyjmujących olaparyb do danych (zgodnie z uwagami wnioskodawcy do AWA):
- 28% zamiast 4,07% w 24 miesiącu (42,5% w obliczeniach Agencji);
- 22% zamiast 0,07% w 36 miesiącu (28,6% w obliczeniach Agencji);
- 14,9% zamiast 0,00000014% w 60 miesiącu ;
- brak różnic w użyteczności w zależności od przyjmowania leczenia.

Uwzględniając powyższe założenia stosowanie olaparybu jest droższe i skuteczniejsze od strategii „watch and wait”. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR przy braku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka został oszacowany na poziomie 503 791 PLN/QALY, wykazując brak efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji. Przy uwzględnieniu wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka ICUR spada do poziomu [redacted], co nie zmienia kierunku wnioskowania. Oszacowana wartość ceny progowej wynosi [redacted] i jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z faktem braku aktywnego, refundowanego komparatora dla wnioskowanej substancji oraz włączenie do analizy klinicznej badania randomizowanego, wykazującego wyższość OLP nad PLC, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem dwuletniego horyzontu czasowego.

Zgodnie z danymi wnioskodawcy liczebność populacji, u której wnioskowana technologia zostanie zastosowana, wynosi odpowiednio 161 osób w I roku i 206 osób w II roku finansowania.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Lynparza we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 44,6 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 57,3 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Oszacowania wyników analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzone z perspektywy NFZ bez uwzględnienia wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wykazały, że decyzja o objęciu finansowaniem produktu leczniczego Lynparza we wnioskowanym wskazaniu w wariantcie minimalnym spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o odpowiednio 21,3 mln PLN w pierwszym roku refundacji i ok. 24,5 mln PLN w drugim roku refundacji, zaś w wariantcie maksymalnym, odpowiednio [redacted]. Jeśli wdrożone zostaną zaproponowane instrumenty dzielenia ryzyka, przy założeniach scenariusza minimalnego wydatki wzrosną o ok. [redacted] w pierwszym i drugim roku refundacji, natomiast w przypadku scenariusza maksymalnego, odpowiednio o [redacted].

#### Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Ograniczenie wiarygodności wyników związane jest z niepewnością danych wejściowych, które oszacowano arbitralnie nie podając wiarygodnego źródła, tj. odsetka chorych, u których uzyskano odpowiedź na drugą linię chemioterapii opartej o pochodne platyny (w ramach oszacowania wielkości populacji w oparciu o dane dla zapadalności), odsetka pacjentek otrzymujących chemioterapię opartą o pochodne platyny w pierwszej linii leczenia (w ramach oszacowania wielkości populacji w oparciu o dane dla chorobowości) oraz odsetka pacjentek spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Według wnioskodawcy przyjęte założenia dotyczące odpowiedzi na linie chemioterapii opartej o pochodne platyny mają charakter konserwatywny, jednak nie uzasadniono tych oszacowań.
- Według NFZ liczba pacjentów z co najmniej jednym rozpoznaniem wg ICD-10: C56, C57, C48, wraz z rozszerzeniami w 2015 r. od stycznia do października 2015 roku wyniosła 28 424, czyli o ok. 9 tys. więcej niż założył wnioskodawca (19 311). Wprowadzenie powyższych danych NFZ do modelu skutkuje zwiększeniem wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 21,9% i 17,1% w odpowiednio pierwszym i drugim roku działania PL [redacted]

Ponadto wyniki analizy obarczone są niepewnością z uwagi na czynniki takie jak wymienione poniżej:

- Otrzymane przez Agencję dane NFZ wskazują, że w latach 2012-2015 roczny odsetek pacjentów, u których rozliczono świadczenie „5.10.00.0000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” nie przekroczył 0,35% wszystkich raportowanych pacjentów z co najmniej jednym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C56, C57, C48 (wraz z rozszerzeniami). Ponadto, należy wziąć pod uwagę, iż brak jest

dostępnych danych na temat liczby pacjentów diagnozowanych w kierunku mutacji genetycznych BRCA w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych (NPZChN), a także danych na temat liczby pacjentów z potwierdzoną mutacją somatyczną. Z uwagi na powyższe, przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości w zakresie odsetka pacjentek diagnozowanych w kierunku BRCA jest zasadna. Niemniej jednak, na podstawie przytoczonych wcześniej danych NFZ, można założyć, że realna liczba pacjentek diagnozowanych w kierunku mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 może nie mieć pokrycia w przyjętym w modelu wnioskodawcy zakresie zmienności.

#### Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne uwzględniając liczbę pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 C48, C56 i C57 zgodną z danymi udostępnionymi przez NFZ, zgodnie z którymi łączna liczba pacjentów z wymienionymi rozpoznaniem wynosi 28 419 pacjentów (wnioskodawca założył, że pacjentów takich będzie 17 295; powyższe dane dotyczą roku 2012). Zmiana tego założenia skutkuje wzrostem wielkości populacji docelowej z 161 do 197 pacjentów w pierwszym roku analizy oraz z 206 do 242 pacjentów w drugim roku analizy).

Zgodnie z oszacowaniami z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Lynparza we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji oraz ok. [redacted] w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Należy mieć na uwadze różnice pomiędzy kryteriami kwalifikacji opisanymi w ramach programu lekowego, a zastosowanymi w ramach badania włączonego do analizy klinicznej.

- Należy doprecyzować, czy zapis programu lekowego w ramach kryteriów kwalifikacji „chore, które otrzymały co najmniej dwie linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (...)” uwzględnia również chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią. Należy zwrócić uwagę, że obecnie w Polsce działa PL „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika”, w którym stosuje się bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatyna i paklitakselem.
- W badaniu STUDY 19 wykazano, że w populacji BRCAm szansa wystąpienia anemii w stopniu intensywności 1-4 jest 6,8-krotnie większa w ramieniu OLP niż PLC, zaś w stopniu intensywności  $\geq 3$  - 3,5-krotnie większa. W świetle powyższych danych należy rozważyć, czy przyjęte w kryteriach kwalifikacji do PL stężenie hemoglobiny większe lub równe 10,0 g/dl, czyli dużo niższe niż dolna granica zakresu referencyjnego dla tego parametru (14-18 g/dl), jest bezpieczne dla pacjentek.
- Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, w ramach opisanego programu brak jest metody uzyskiwania wiedzy o obecności mutacji BRCA dziedzicznej jak i w guzie. Zdaniem eksperta wydaje się to kluczowe jako początek procesu włączania chorych do leczenia inhibitorem PARP. Oznaczanie mutacji wykonywane jest w ośrodkach w ramach badań lub uczestnictwa opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe, oznacza to że konieczne byłoby wykonywanie tego oznaczenia jako standardu u wszystkich chorych, co jest zgodne z zaleceniami PTGO.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie w ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) polega na wygenerowaniu oszczędności poprzez upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu, co przełoży się na częstsze korzystanie z leków o cenie detalicznej niższej od limitu finansowania.

Wnioskodawca przeprowadził symulację na jednej grupie limitowej, tj. 219.2: „Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi”.

Wdrożenie rozwiązania w ramach scenariusza bazowego AR (zastosowania proponowanych rozwiązań tylko w obrębie jednej grupy limitowej: 219.2) spowoduje uwolnienie ok. 161,46 mln PLN w każdym kolejnym roku objętym horyzontem analizy, co w całości kompensuje wydatki NFZ wynikające z finansowania wnioskowanej technologii zarówno w I, jak i II roku działania PL i bez uwzględnienia RSS.

Należy mieć jednak na uwadze niepewności związane z przedstawionymi oszacowaniami takie jak: istnienie innych form przekazywania informacji pacjentom, sposoby upowszechniania informacji wśród pacjentów, skłonności pacjentów do zakupów tańszych zamienników.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych (International Federation of Gynecology and Obstetrics 2015, Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej 2015, National Comprehensive Cancer Network 2015, European Society for Medical Oncology 2013, Sociedad Española de Oncología Médica 2014, Albert Health Services 2013, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013), Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2013, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013) odnoszących się do stosowania olaparybu w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej.

Wytyczne zwracają uwagę na fakt, że organizacje FDA i EMA niedawno zatwierdziły OLP w ramach terapii podtrzymującej w celu zapobiegania nawrotom choroby u pacjentów z platynowrażliwym rakiem jajnika. Międzynarodowe rekomendacje International Federation of Gynecology and Obstetrics 2015 wskazują, że w przypadku pacjentów asymptomatycznych z nawrotowym rakiem jajnika (progresja CA125 i nieznaczny rozmiar guza lub brak radiologicznych dowodów na wystąpienie nawrotu) właściwym postępowaniem jest opóźnienie rozpoczęcia chemioterapii. Autorzy rekomendacji zwrócili uwagę na fakt, że producent olaparybu przedstawił dane przemawiające za korzyścią ze stosowania OLP u pacjentów z rakiem jajnika i mutacją BRCA, którzy otrzymali 3 lub więcej linii chemioterapii oraz, że trwają kolejne dwie próby III-ej fazy: SOLO2 (OLP vs PLC w terapii podtrzymującej) oraz SOLO3 (OLP vs chemioterapia standardowa nowotworów nawrotowych). Według polskich wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej 2015, zastosowanie terapii podtrzymującej OLP należy rozważyć u chorych z podtypem niskodojrzałego surowiczego raka jajnika z mutacją genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną) po leczeniu nawrotu platynowrażliwego z zastosowaniem pochodnych platyny, w przypadku osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi (częściowej lub całkowitej). W tym samym dokumencie podkreślono jednak, że oczekiwana jest analiza wpływu OLP na przeżycie całkowite tych chorych. Według polskich wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej 2015, odpowiedź na chemioterapię drugiej linii i kolejnych linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA 125 i badań obrazowych. Natomiast amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network 2015 ze względu na niewystarczające dowody nie udzieliły rekomendacji dla OLP w terapii podtrzymującej pacjentów z chorobą platynowrażliwą.

W toku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych: 2 pozytywne (Haute Autorité de Santé, 2015, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015), 1 pozytywną z ograniczeniami (National Institute for Health and Care Excellence 2015) i 2 negatywne (Scottish Medicines Consortium 2015, National Centre for Pharmacoeconomics 2015). W rekomendacji NICE rekomenduje się stosowanie olaparybu pod warunkiem, że pacjenci przeszli 3 lub więcej linii chemioterapii oraz że koszt OLP dla osób, które pozostaną na terapii po 15 miesiącach będzie pokryty przez firmę. W rekomendacjach negatywnych podkreśla się słabe strony przedłożonych analiz oraz wysokie koszty w porównaniu do korzyści klinicznej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę preparat leczniczy Lynparza jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji we wszystkich krajach wynosi 100%. W 3/13 krajach finansowanie leku Lynparza jest ograniczone do refundacji szpitalnej, w 1/13 występuje RSS. Dla 6/13 krajów Agencja nie otrzymała danych na temat ograniczeń refundacji i RSS. Z krajów o zbliżonym BKP do Polski olaparyb jest finansowany jedynie w Chorwacji.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.01.2016r. Ministra Zdrowia (znak pisma:PLR.4600.2830.2.2015.MS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Lynparza, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448 kaps., kod EAN: 5902135480052, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)” po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 145/2015 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparyb) kod EAN: 5902135480052, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparyb) kod EAN: 5902135480052, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”
2. Raport nr nr OT.4351.1/2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”. Data ukończenia: 18.03.2016 r.
3. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>, data dostępu 29.03.2016r.
4. Medycyna praktyczna: <http://onkologia.mp.pl/chorobynewotworowe/99322,rak-jajnika>, data dostępu 31.03.2016r.
5. Medycyna praktyczna: <http://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/show.html?id=93412>, data dostępu 31.03.2016
6. Medycyna praktyczna: <http://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/show.html?id=93412>
7. Analiza weryfikacyjna nr DS-4351-03-2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin® (bewacyzumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika, 29 października 2012